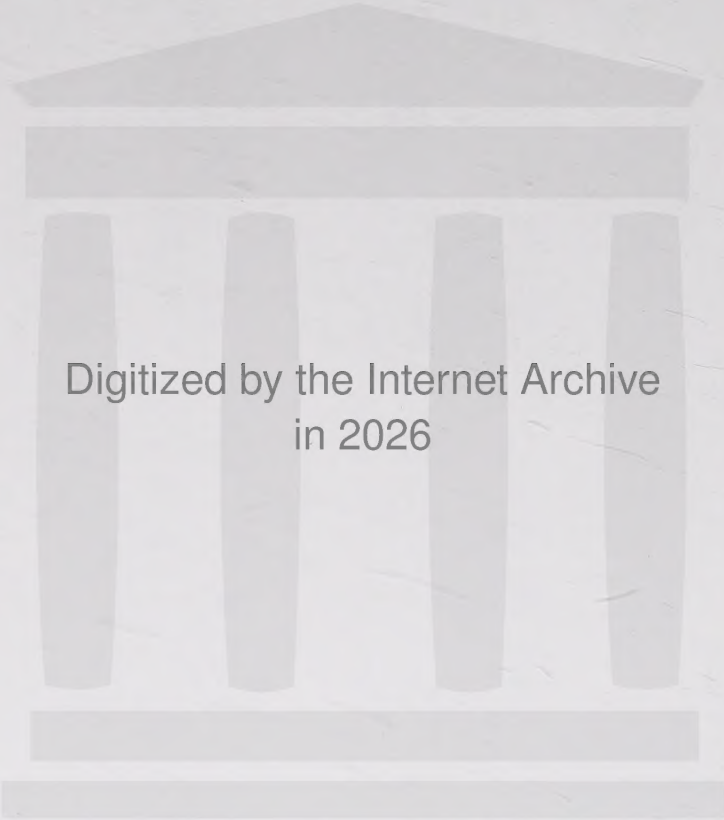


**KLINISCHE PRÜFUNG
EINER NEUEN PSYCHOTROPEN SUBSTANZ**

Klaus Dieter Büttner

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555611_0044

AUS DER ANAESTHESIEABTEILUNG

(Vorstand: Prof.Dr.A.Doenicke)

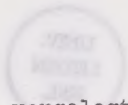
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

(Direktor: Prof. Dr.F.Holle)

KLINISCHE PRÜFUNG EINER NEUEN PSYCHOTROPEN SUBSTANZ

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwigs Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Klaus Dieter Büttner

aus München

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Referent: Prof.Dr.A.Doenicke

Korreferent Prof.Dr.F.Holle

Dekan: Prof.Dr.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.7.1976



Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite	1
Material und Methode	Seite	3
Ergebnisse	Seite	7
Diskussion	Seite	42
Zusammenfassung	Seite	51
Literatur	Seite	52
Datendokumentation	Seite	54
Lebenslauf	Seite	83

Einleitung

Die Verwendung der auf die Psyche einwirkenden Substanzen, in Form berauschender Drogen etwa, läßt sich in der Geschichte der Menschheit weit zurückverfolgen. Haschisch wurde bereits 800 v. Christus von den Assyrern verwendet. Die Einnahme von Drogen stand meist - wie auch heute noch in manchen Gegenden Südamerikas - in Zusammenhang mit mythologischen Überlieferungen, und die Einnahme erfolgte oft im Rahmen magischer Zeremonien.

Alle psychotropen Pharmaka zusammen werden als Psychopharmaka bezeichnet. Der Begriff Psychopharmakon wurde bereits 1584 von einem Reinhard Lorichius aus Hadamar gebraucht, der in jenem Jahr in Frankfurt am Main ein Trost- und Sterbebüchlein mit dem Titel "Psychopharmacon, hoc est: medicina animae" erschienen ließ.

Eine moderne Einteilung psychotroper Pharmaka gibt Pöldinger.

I. Psychopharmaka im weiteren Sinn

- a. Hypnotica
- b. Sedativa
- c. Antiepileptica
- d. Psychostimulantia

II. Psychopharmaka im engeren Sinn

- | | |
|-------------------|---|
| a. Neuroleptica | Hypnoticafreie Beruhigungsmittel mit "antipsychotisch-antischizophrenen" Wirkung. |
| b. Tranquilizer | Hypnoticafreie Beruhigungsmittel ohne "antipsychotisch-antischizophrenen" Wirkung |
| c. Antidepressiva | Psychopharmaka mit "antidepressiver" Wirkung |
| Thymoleptica | Vorwiegend stimmungsaufhellende Antidepressiva |

Thymeretica	Vorwiegend hemmungslösende Anti-depressiva
-------------	--

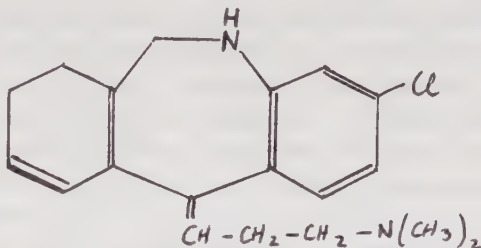
III. Psychopharmaka mit "psychotomimetischer" Wirkung

Pharmaka zur Erzeugung experimenteller Psychosen, welche auch zur Unterstützung psychotherapeutischer Behandlungen Verwendung finden.

Die uns zur Verfügung stehende Substanz W-A 363 BS sollte als dämpfendes Psychopharmakon in klinischer Prüfung getestet werden. Es sollte die Verträglichkeit untersucht und zugleich festgestellt werden, wo die Sedationsschwelle dieser Substanz liegt.

Material und Methode

Bei dem zur klinisch-pharmakologischen Testung gelangenden Präparat W-A 363 BS handelt es sich um 3-Chlor-11- 3-(dimethylamino) propyliden - 5,6-dihydro-morphanthridin, Base



Die Substanz liegt als Gemisch der beiden theoretisch möglichen Stereo-Isomeren (cis-trans-Isomerie) vor. Das Verhältnis der beiden Isomeren liegt innerhalb der Grenzen 70 : 30 bis 30: 70 %. Die Verbindung stellt ein ganz schwach gelbliches, geruchloses Pulver dar, das in Wasser nicht, in organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Aethanol, Aceton und in verdünnten anorganischen Säuren jedoch gut löslich ist.

Orientierende Vorversuche hatten ergeben, daß die Sedationsschwelle beim Menschen bei einer Dosierung zwischen 5 und 10 mg der Substanz liegt. Das Präparat wurde deshalb im Doppelblindversuch in einer Dosierung von 5 bzw. 10 mg/die, in einer einzigen Gabe verabfolgt, im Vergleich gegen Placebo geprüft.

Der Versuch wurde an 30 freiwilligen Studenten durchgeführt. Jeweils 10 Personen erhielten entweder 5 oder 10 mg W-A 363 BS oder Placebo über einen Zeitraum von 4 Wochen.

Von jedem Probanden wurden Blut-, Urin-, Leberstatus vor Beginn (Untersuchung I), nach der 1. Woche (Untersuchung II), nach der 2. Woche (Untersuchung III) und nach der 4. Woche am Ende des Versuchs (Untersuchung IV) kontrolliert.

Jeder Proband erhielt zunächst nur die für eine Woche ausreichende Menge der Substanz ausgehändigt. Nach 7 Tagen wurde er zur Berichterstattung einbestellt und erhielt die für die darauffolgende Woche abgezählte Menge der Substanz u.s.f. Bei jedem Erscheinen wurden von jedem Probanden Blut abgenommen und Urinproben eingesammelt.

Die Probanden wurden aus juristischen Gründen auf die eventuell müde machende Wirkung der Substanz hingewiesen, vor gleichzeitiger Alkoholfuhr wurde gewarnt. Allen Studenten wurde auferlegt, während der gesamten Versuchsdauer auf Begleitsymptome zu achten und über eventuell auftretende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Substanzeinnahme ein exaktes Protokoll anzufertigen.

Die Prüfung auf Veränderung der Meß- und Zählwerte, mit Ausnahme der seltenen Formen im Differential-Blutbild, erfolgte mittels t-Test für verbundene Stichproben.

Bei den seltenen Formen im Differential-Blutbild erfolgte die Beurteilung nach dem Vierfeldertest (hypergeometrische Verteilung). Die statistische Beurteilung der Begleiterscheinungshäufigkeiten erfolgte mittels Vierfelder-Chiquadratstest.

Patientenstruktur

Probanden- Nr.	Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht
1	m	25	184	73
2	m	22	185	70
3	m	25	178	81
4	m	27	190	86
5	m	21	179	78
6	m	19	183	70
7	m	22	185	69
8	m	22	189	72
9	m	24	183	80
10	m	24	176	69
11	m	28	179	77
12	m	26	170	80
13	m	21	186	71
14	m	23	176	65
15	m	21	186	73
16	m	22	193	88
17	m	29	179	72
18	m	22	174	65
19	m	26	180	68
20	m	24	180	80
21	m	23	188	89
22	m	23	188	89
23	w	21	174	61
24	m	25	187	80
25	m	24	183	81
26	w	30	179	75
27	m	25	170	72
28	m	21	178	65
29	m	25	184	72
30	m	24	164	68

Medikationsplan 、

Medikation	1 = Plazebo	1 x täglich
	2 = 5 mg	1 x täglich
	3 = 10 mg	1 x täglich

Probanden-Nr. Medikation

Probanden-Nr. Medikation

1	1
2	2
3	2
4	1
5	1
6	3
7	1
8	2
9	3
10	1
11	2
12	3
13	3
14	3
15	2

16	3
17	1
18	3
19	3
20	3
21	1
22	1
23	1
24	2
25	2
26	1
27	2
28	3
29	2
30	2

E r g e b n i s s e

I. Meßwert Hämoglobin

Tabelle 1

Veränderung der Hb-Werte im Verlauf des Versuchs, angegeben in g%. (Mittelwert des Hb-Gehaltes im Vollblut des Erwachsenen 15.85 g/100 ml Blut)

Untersuchungs- Zeitpunkt	Medikation								
	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	16.6	1.1	10	15.8	1.1	10	16.1	0.8
U II	10	17.0	1.4	10	17.1	0.9	10	17.0	0.8
U III	10	16.6	1.3	10	16.6	0.9	10	16.5	0.8
U IV	10	16.7	1.3	10	16.7	0.8	10	16.7	1.2
Veränderung		n.s.			‡			n.s.	

n = Zahl der Versuchsperson

$\bar{x}$ = Durchschnittswert

s = Standardabweichung

ns = nicht signifikant

‡‡ = signifikant ‡ = schwach signifikant

‡‡‡ = hochsignifikant

Diese Abkürzungen gelten für alle weiteren Tabellen.

Obwohl bei der 5 mg Gruppe ein schwach signifikanter Anstieg des Hb-Wertes von 15,8 g% auf 16,7 g% zu verzeichnen war, kann insgesamt nicht auf eine Beeinflussung des Hb-Wertes durch die Substanz geschlossen werden, da die Veränderung in der 10 mg Gruppe von 16.1 g% auf 16.7 g% nicht signifikant war.

II. Meßwert Erythrozyten:

Tabelle 2

Veränderung der Erythrozyten-Zahl im Verlauf des Versuchs
angegeben in Millionen/ul. (Mittelwert bei Männern, 14 Jahre
und älter = 5.4)

Untersuchungs- Zeitpunkt	Medikation								
	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	5.0	0.4	10	5.0	0.3	10	5.0	0.2
U II	10	5.2	0.5	10	5.1	0.4	10	5.1	0.3
U III	10	5.1	0.6	10	5.0	0.3	10	4.9	0.3
U IV	10	5.0	0.6	10	4.8	0.4	10	5.1	0.4
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

In keiner der Gruppen ergab sich eine signifikante Änderung der
Erythrozytenzahl.

III. Meßwert Leukozyten:

Tabelle 3

Veränderung der Leukozytenzahl im Verlauf des Versuchs
angegeben in 1000/ul (Mittelwert für Erwachsene 7.0)

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	5.6	1.3	10	5.6	1.1	10	5.6	1.1
U II	10	5.7	0.8	10	5.3	1.3	10	6.1	1.4
U III	10	5.0	0.7	10	5.1	1.1	10	5.2	0.9
U IV	10	5.6	0.8	10	5.4	1.6	10	5.4	0.7
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

In keiner der Gruppen ergab sich eine signifikante Änderung
der Leukozytenzahl.

IV. Meßwert Neutrophile Granulozyten:

a) stabkernige Granulozyten

Tabelle 4a

Vorkommen von stabkernigen Granulozyten im Versuchsverlauf
(Mittelwert in % der Gesamtleukozyten bei Erwachsenen von
18 Jahren und älter: 3,0 %. Normalbereich nach dem Schilling-
schen Hämogramm: 3 - 5 %)

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	0	0	10	0	0	10	0	0
U II	10	0	0	10	0	0	10	0	0
U III	10	0.1	0.2	10	0	0	10	0.1	0.2
U IV	10	0.1	0.2	10	0	0	10	0.1	0.2
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

Stabkernige Granulozyten traten äusserst selten und nicht signifikant auf.

b) segmentkernige Granulozyten

Tabelle 4 b

Veränderung der segmentkernigen Granulozyten im Versuchsverlauf
(Mittelwert in % der Gesamtleukozyten bei Erwachsenen von 18
Jahren und älter: 56 %. Normalbereich nach dem Schillingschen
Hämogramm: 51 - 67 %)

Medikation									
Untersuchungs-	Plazebo			5 mg			10 mg		
Zeitpunkt	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	45.4	8.1	10	47.2	10.4	10	49.0	9.6
U II	10	45.3	11.1	10	45.0	10.1	10	49.4	7.8
U III	10	45.9	9.7	10	45.1	6.5	10	47.8	6.9
U IV	10	50.2	5.4	10	50.6	8.2	10	45.7	6.0
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

In keiner Gruppe ergab sich eine signifikante Änderung im pro-
zentualen Anteil der segmentkernigen Granulozyten.

c) Jugendformen

Tabelle 4 c

Vorkommen von Jugendformen im Versuchsverlauf (Normalbereich nach dem Schillingschen Hämogramm 0 - 1 %)

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	0	0	10	0	0	10	0	0
U II	10	0	0	10	0	0	10	0	0
U III	10	0	0	10	0	0	10	0	0
U IV	10	0	0	10	0	0	10	0	0
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

Jugendliche Neutrophile traten nicht auf.

V. Meßwert Basophile Granulozyten:

Tabelle 5

Veränderung der Basophilen Granulozyten im Versuchsverlauf
(Mittelwert in % der Gesamtleukozyten bei Erwachsenen von
18 Jahren und älter 0.6 %. Normalbereich nach dem Schilling-
schen Hämogramm 0.5 - 1.5 %)

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	0.4	0.6	10	0.8	0.8	10	1.0	1.0
U II	10	0.6	0.7	10	1.1	0.7	10	0.8	0.8
U III	10	0.4	0.3	10	0.6	0.5	10	0.5	0.5
U IV	10	0.5	0.4	10	1.0	0.6	10	0.6	0.8
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

Die Zahl der Basophilen Granulozyten blieb während der gesamten Versuchsdauer im Normbereich.

VI. Meßwert Eosinophile Granulozyten:

Tabelle 6

Veränderung der Eosinophilen Granulozyten im Versuchsverlauf
(Mittelwert in % der Gesamtleukozyten beim Erwachsenen von
18 Jahren und älter 2.4 %. Normalbereich nach dem Schilling-
schen Hämogramm 2 - 4 %)

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	2.0	1.2	10	4.0	1.9	10	2.4	2.8
U II	10	3.2	1.5	10	3.8	3.1	10	3.2	1.9
U III	10	2.2	1.5	10	3.1	1.4	10	2.6	1.5
U IV	10	2.1	1.1	10	3.2	2.2	10	3.6	2.4
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

Die Zahl der Eosinophilen blieb während der gesamten Versuchs-
dauer im Normbereich.

VII. Meßwert Lymphozyten:

Tabelle 7

Veränderung der Lymphozyten im Versuchsverlauf (Mittelwert bei Erwachsenen: 31 %. Normalbereich nach dem Schillingschen Häogramm: 20 - 30 %)

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	40.6	7.9	10	38.8	8.0	10	38.8	8.2
U II	10	43.0	10.6	10	41.5	7.8	10	39.0	7.5
U III	10	43.0	9.3	10	41.2	6.6	10	39.7	8.0
U IV	10	38.7	5.8	10	36.1	6.5	10	40.8	4.5
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

Die Zahl der Lymphozyten zeigte während der gesamten Versuchsdauer keine signifikante Veränderung.

VIII. Meßwert Monozyten:

Tabelle 8

Veränderung der Monozyten im Versuchsverlauf (Mittelwert in % der Gesamtleukozyten beim Erwachsenen: 6.5 %. Normalbereich nach dem Schillingschen Hämogramm: 5 - 10 %)

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	11.7	3.3	10	9.4	3.7	10	8.7	2.2
U II	10	8.2	3.2	10	8.8	2.0	10	7.6	2.1
U III	10	8.6	2.7	10	8.8	3.8	10	9.3	3.1
U IV	10	8.5	2.0	10	7.9	3.7	10	9.0	1.7
Veränderung	#			n.s.			n.s.		

Die Substanz hat keinen Einfluß auf die Monozytenzahl, da sich die leicht signifikante Abnahme von 11.7 auf 8.5 % nur in der Plazebogruppe findet.

IX. Meßwert Myelozyten:

Tabelle 9

Vorkommen von Myelozyten im Versuchsverlauf (Mittelwert in Zahl/ μ l beim Erwachsenen: 0. Normalbereich nach dem Schillingschen Hämogramm: 0 %)

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	0	0	10	0	0	10	0	0
U II	10	0	0	10	0	0	10	0	0
U III	10	0	0	10	0	0	10	0	0
U IV	10	0	0	10	0	0	10	0	0
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

Myelozyten traten während des gesamten Versuchsverlaufes nicht auf.

X. Meßwert Thrombozyten:

Tabelle 10

Veränderung der Thrombozytenzahl im Versuchsverlauf (Mittelwert angegeben in 1000/ μ l beim Erwachsenen: 250)

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	174.5	25.4	10	169.3	35.2	10	174.2	21.0
U II	10	181.2	30.8	10	189.3	37.0	10	192.5	23.0
U III	10	177.0	23.5	10	184.8	36.5	10	189.2	38.3
U IV	10	188.1	30.7	10	190.4	30.3	10	186.6	30.7
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

In keiner Gruppe ergab sich eine signifikante Änderung der Thrombozytenzahl.

XI. Meßwert Atypische Zellen:

Tabelle 11

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	0	0	10	0	0	10	0	0
U II	10	0	0	10	0	0	10	0	0
U III	10	0	0	10	0	0	10	0	0
U IV	10	0	0	10	0	0	10	0	0
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

Atypische Zellen traten während des gesamten Versuchsverlaufs nicht auf.

XII. Meßwert Elektrophorese:

a. Gesamt-Eiweiß

Tabelle 12 a

Veränderung des Gesamt-Eiweiß im Versuchsverlauf (Normalbereich 6.5 - 8.3 g in 100 ml Serum = g%)

Untersuchungs- Zeitpunkt	Medikation								
	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	8.0	0.5	10	7.6	0.5	10	8.0	0.4
U II	9	7.5	0.3	9	7.3	0.4	10	7.4	0.3
U III	10	7.4	0.2	10	7.5	0.5	10	7.6	0.4
U IV	10	7.3	0.4	10	7.1	0.5	10	7.3	0.3
Veränderung	* *			n.s.			***		

Eine stark signifikante Verminderung des Gesamt-Eiweiß von 8.0 auf 7.3 wurde in der Plazebogruppe beobachtet. Dieselbe Veränderung hatte bei der 10 mg-Gruppe wegen der geringen Standardabweichung hochsignifikanten Charakter.

Die 5 mg-Gruppe zeigte keine Veränderung.

b. Albumin

Tabelle 12 b

Veränderung des Albumins im Versuchsverlauf angegeben in g / 100g Plasmaprotein (%). (Normbereich 50 - 65 % des Gesamt-Eiweiß).

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	57.8	3.4	10	60.1	2.8	10	58.2	2.7
U II	9	62.4	1.5	10	62.8	3.0	10	62.5	1.7
U III	10	63.1	1.9	10	62.7	3.2	10	62.6	2.4
U IV	10	59.2	3.6	10	59.3	4.4	10	60.4	1.7
Veränderung	***			(*)			***		

Es zeigt sich eine hochsignifikante Erhöhung der Albumine in der Plazebogruppe, eine nur leicht signifikante Veränderung in der 5 mg-Gruppe und eine hochsignifikante Erhöhung in der 10 mg-Grupp.

c. α_1 -Globulin

Tabelle 12 c

Veränderung der α_1 -Globuline im Versuchsverlauf, angegeben in % am Gesamteiweiß (Durchschnittswert: 3.50-4.50).

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	3.3	0.7	10	3.2	0.6	10	3.3	0.5
U II	9	3.4	0.7	10	3.5	0.4	10	3.3	0.4
U III	10	2.9	0.5	10	3.4	0.4	10	2.9	1.0
U IV	10	3.6	0.6	10	3.8	0.8	10	3.2	1.2
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

Die α_1 -Globuline zeigten in allen Gruppen keine signifikante Veränderungen.

d. α_2 -Globuline

Tabelle 12 d

Veränderung der α_2 -Globuline im Versuchsverlauf, angegeben in % am Gesamteiweiß (Durchschnittswert 6.60 - 7.80).

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	10.8	2.3	10	9.6	1.3	10	10.7	0.9
U II	9	8.1	1.0	10	8.0	0.5	10	8.3	0.8
U III	10	8.1	0.8	10	8.2	0.7	10	8.4	1.1
U IV	10	8.9	1.5	10	8.2	1.8	10	8.4	0.9
Veränderung	***			†			***		

Es zeigt sich eine hochsignifikante Erniedrigung in der Plazebo-
gruppe und der 10 mg-Gruppe sowie eine leicht signifikante Er-
niedrigung in der 5 mg-Gruppe.

e. β -Globuline

Tabelle 12 e

Veränderung der β -Globuline im Versuchsverlauf angegeben in % an Gesamt-Eiweiß (Durchschnittswert 9.30 - 10.50).

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	11.7	1.9	10	10.7	1.5	10	10.8	0.7
U II	9	11.5	1.1	10	11.1	1.1	10	11.1	1.0
U III	10	11.3	1.2	10	10.6	0.9	10	10.6	0.8
U IV	10	12.3	1.5	10	13.1	4.5	10	11.9	1.2
Veränderung	n.s.			(*)			*		

Es zeigt sich eine leicht signifikante Erhöhung in der 5- und 10 mg-Gruppe. Die Plazebogruppe zeigte keine signifikanten Veränderungen.

f. γ -Globuline

Tabelle 12 f

Veränderungen der γ -Globuline im Versuchsverlauf angegeben
in % am Gesamt-Eiweiß (Durchschnittswert 14.75 - 16.55).

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	16.4	2.7	10	16.4	3.1	10	17.1	1.8
U II	9	14.6	2.4	10	14.6	3.2	10	14.8	2.2
U III	10	14.7	2.7	10	15.2	3.6	10	15.1	2.3
U IV	10	15.9	2.4	10	15.4	3.1	10	15.8	1.8
Veränderung	n.s.			n.s.			(†)		

In keiner Gruppe zeigte sich eine signifikante Veränderung
der Werte.

XIII. Meßwert Gesamt-Bilirubin:

Tabelle 13

Veränderung des Gesamt-Bilirubins im Blut im Versuchsverlauf angegeben in mg / 100 ml. (Normalwerte bis 1.5 bei Erwachsenen). (Mittelwert 0.6).

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	0.9	0.7	10	0.6	0.2	10	0.6	0.2
U II	9	0.8	0.5	10	0.7	0.3	10	0.6	0.1
U III	10	0.8	0.3	10	0.7	0.4	10	0.6	0.1
U IV	10	0.9	0.4	10	0.5	0.2	10	0.6	0.2
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

In keiner der Gruppen zeigte sich eine signifikante Veränderung der Werte.

XIV. Meßwert Kreatinin:

Tabelle 14

Veränderung des Kreatinins im Serum im Versuchsverlauf angegeben in mg /100 ml. (Normalwerte Erwachsener: 0.5 -1.2).

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	1.0	0.1	10	1.1	0.1	10	1.0	0.1
U II	9	1.1	0.1	10	1.3	0.3	10	1.1	0.1
U III	10	1.1	0.1	10	1.2	0.1	10	1.1	0.1
U IV	10	1.0	0.1	10	1.1	0.2	10	1.1	0.1
Veränderung	**			**			n.s.		

Es zeigt sich eine stark signifikante Erhöhung in der Plazebo- und in der 5 mg-Gruppe. Die 10 mg-Gruppe war nicht signifikant verändert.

XV. Alkalische Phosphatase:

Tabelle 15

Veränderung der Alkalischen Phosphatase angegeben in mU/ml (37°).
(Normalwerte Erwachsener 20 - 48).

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	10	34.0	10.4	10	29.2	7.6	10	35.2	8.1
U II	9	33.6	11.7	10	29.3	7.5	10	33.7	7.6
U III	10	35.7	12.6	10	30.1	6.9	10	32.5	6.2
U IV	10	34.5	7.9	10	32.5	5.1	9	33.8	6.9
Veränderung	n.s.			n.s.			n.s.		

In keiner der Gruppen zeigte sich eine signifikante Veränderung der Werte.

XVI. SGPT:

Tabelle 16

Veränderung der SGPT, angegeben in mU/ml. Normalwert Erwachsener bis 12.

Medikation									
Untersuchungs- Zeitpunkt	Plazebo			5 mg			10 mg		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
U I	9	8.2	2.1	10	7.6	3.1	10	9.3	4.3
U II	9	7.3	1.2	10	7.0	2.8	10	9.5	7.3
U III	10	6.2	1.8	10	7.2	3.3	10	8.9	3.9
U IV	10	7.7	3.5	10	8.3	4.2	10	16.1	10.8
Veränderung	n.s.			n.s.			***		

In der 10-mg-Gruppe zeigte sich bei der Untersuchung IV eine hochsignifikante Erhöhung der SGPT.

XVII. Qualitative Bestimmung von Eiweiß im Urin:

Tabelle 17

(N = Normalbereich, P = pathologischer Wert)

	Plazebo-Gruppe	5 mg	10 mg
1. Untersu- chung	N : 10 P : -	N : 7 P : 3	N : 10 P : -
2. Untersu- chung	N = N:10 N → N: - P = P: - P → N: -	N=N:6 N→P:1 P=P:- P→N:3	N=N:9 N→P: - P=P: - P→N: n (1 Urin fehlt)
3. Untersu- chung	N = N:10 N → P: - P = P: - P → N: -	N=N:8 N→P:1 P=P:1 P→N:-	N=N: 9 N→P: - P=P: - P→N: - (1 Urin fehlt)
4. Untersu- chung	N = N:10 N → P: - P = P: - P → N: -	N=N:8 N→P:- P=P:1 P→N:1	N=N:10 N→P: - P=P: - P→N: -

In der Plazebo-Grupp konnte bei keinem der Probanden während der gesamten Versuchsdauer Eiweiß im Urin qualitativ nachgewiesen werden.

In der 5 mg-Gruppe wurde schon vor Medikationsbeginn bei 3 Versuchspersonen qualitativ Eiweiß im Urin festgestellt. 1 Woche nach Versuchsbeginn konnte bei diesen 3 Probanden kein Eiweiß im Urin gefunden werden, während 1 Versuchsperson, die ausgangs kein Eiweiß hatte, nun Proteinurie zeigte.

Nach der 2. Versuchswoche, hatten 8 Versuchspersonen eiweißfreien Urin, bei Versuchsende 9.

In der 10 mg-Gruppe konnte bei keinem Probanden während der gesamten Versuchsdauer Eiweiß im Urin qualitativ nachgewiesen werden.

XVIII. Qualitative Bestimmung von Glucose im Urin:

Glucosurie trat während des gesamten Versuches bei keinem der Probanden auf.

<u>Signifikant</u>	p größer als 0,01 ¹	aber kleiner 0,05 $p > 0,01 < 0,05$
<u>Schwach signifi- kant</u>	p größer als 0,05	aber kleiner 0,1 $p < 0,1 > 0,05$
<u>Nicht signifi- kant</u>	p größer als 0,1	$p > 0,1$
<u>hoch signifikant</u>	p größer als 0,001	aber kleiner 0,01 $p > 0,001 < 0,01$
<u>sehr hoch signi- fikant</u>	p kleiner als 0,0001	$p < 0,0001$

Medikation Plazebo

U	Alk. Phos-	SGPT	Bilirubin	Kreatinin	Eiweiß (Urin)	Glucose (Urin)
I	N : 9 P : 1	N : 9 P : - Patient 21 nicht verwert- bar hämolyt.	N : 8 P : -	N : 10 P : -	N : 10 P :	N : 10 P : -
II	N=N : 8 N→P : - P=P : 1 P→N : - bei Pat.7 fehlt Serum	N=N : 8 N→P : - P=P : - P→N : - bei Pat.7 fehlt Serum Pat. 21 nicht verwertb.	N=N : 8 N→P : - P=P : 1 P→N : - bei Pat.7 fehlt Serum	N=N : 8 N→P : 1 P=P : - P→N : - bei Pat.7 fehlt Serum	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -
III	N=N : 7 N→P : 1 P=P : 1 P→N : - bei Pat.7 nicht verwertb.	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : - bei Pat.7 nicht verwertb.	N=N : 8 N→P : - P=P : - P→N : 1 bei Pat.7 nicht verwertb.	N=N : 7 N→P : 1 P=P : - P→N : 1 bei Pat.7 nicht verwertb.	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -
IV	N=N : 8 N→P : - P=P : 1 P→N : 1	N=N : 9 N→P : 1 P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : 1	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -

N = Normalbereich

P = Pathologischer Wert

Tabelle 19

- 34 -

Medikation		Plazebo				
U	Ges. Prot.	Albumine	α_1 -Glob.	α_2 -Glob.	β -Glob.	γ -Glob.
I	N : 9 P : 1	N : 10 P : -	N : 10 P : -	N : 8 P : 2	N : 9 P : 1	N : 9 P : 1
II	N=N : 8 N→P : - P=P : - P→N : 1 bei Pat. 7 fehlt Serum	N=N : 8 N→P : 1 P=P : - P→N : - bei Pat. 7 fehlt Serum	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : - bei Pat. 7 fehlt Serum	N=N : 7 N→P : - P=P : - P→N : 2 bei Pat. 7 fehlt Serum	N=N : 8 N→P : - P=P : - P→N : 1 bei Pat. 7 fehlt Serum	N=N : 8 N→P : - P=P : - P→N : 1 bei Pat. 7 fehlt Serum
III	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : - Pat. 7 nicht verwertb.	N=N : 8 N→P : - P=P : 1 P→N : - Pat. 7 nicht verwertb.	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : - Pat. 7 nicht verwertb.	N=N : 8 N→P : 1 P=P : - P→N : - Pat. 7 nicht verwertb.	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : - Pat. 7 nicht verwertb.	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : - Pat. 7 nicht verwertb.
IV	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 9 N→P : - P=P : 1 P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : 1	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 9 N→P : 1 P=P : - P→N : -

N = Normalbereich

P = Pathologischer Wert

Tabelle 20

Medikation 5 mg

U	Alk. Phos- phatase	SGPT	Bilirubin	Kreatinin	Eiweiß (Urin)	Glucose (Urin)
I	N : 10 P : -	N : 9 P : 1	N : 10 P : -	N : 10 P : -	N : 7 P : 3	N : 10 P : -
II	N = N : 9 N → P : 1 P = P : - P → N : -	N=N : 9 N→P : - P=P : 1 P→N : -	N = N : 10 N → P : - P = P : - P → N : -	N = N : 4 N → P : 6 P = P : - P → N : -	N = N : 6 N → P : 1 P = P : - P → P : 3	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -
III	N = N : 9 N → P : - P = P : - P → N : 1	N=N : 9 N→P : - P=P : 1 P→N : -	N = N : 9 N - P : 1 P = P : - P - N : -	N = N : 2 N - P : 2 P = P : 1 P - N : 5	N = N : 8 N - P : 1 P = P : 1 P - N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -
IV	N = N : 10 N → P : - P = P : - P → N : 1	N=N : 7 N→P : 2 P=P : - P→N : 1	N = N : 9 N - P : - P = P : - P - N : 1	N = N : 6 N - P : 1 P = P : - P - N : 3	N = N : 8 N - P : - P = P : 1 P - N : 1	N=N : 10 N-P : - P=P : - P-N : -

N = Normalbereich

P = Pathologischer Wert

Tabelle 21

Medikation 5 mg

U	Ges. Prot.	Albumine	α_1 -Glob.	α_2 -Glob.	β -Glob.	γ -Glob.
I	N : 10 P : -	N : 10 P : -	N : 10 P : -	N : 10 P : -	N : 10 P : -	N : 9 P : 1
II	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 8 N→P : 2 P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 8 N→P : 2 P=P : - P→N : -
III	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 7 N→P : 1 P=P : 1 P→N : 1	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 7 N→P : 1 P=P : - P→N : 2
IV	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 6 N→P : 2 P=P : - P→N : 2	N=N : 9 N→P : 1 P=P : - P→N : -	N=N : 9 N→P : 1 P=P : - P→N : -	N=N : 9 N→P : 1 P=P : - P→N : -	N=N : 9 N→P : - P=P : 1 P→N : -

N = Normalbereich

P = Pathologischer Wert

Tabelle 22

Medikation 10 mg

U	Alk. Phos- phatase	SGPT	Bilirubin	Kreatinin	Eiweiß (Urin)	Glucose (Urin)
I	N : 9 P : 1	N : 7 P : 3	N : 10 P : -	N : 9 P : 1	N : 10 P : -	N : 10 P : -
II	N=N : 9 N→P : - P=P : 1 P→N : -	N=N : 6 N→P : 1 P=P : - P→N : 3	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 7 N→P : 2 P=P : - P→N : 1	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : - bei Pat. 9 fehlt Urin	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : - bei Pat. 9 fehlt Urin
III	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : 1	N=N : 8 N→P : 1 P=P : 1 P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 8 N→P : - P=P : 1 P→N : 1	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : - Pat. 9 nicht verwertb.	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : - Pat. 9 nicht verwert.
IV	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 4 N→P : 4 P=P : 2 P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : 1	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -

N=Normalbereich

P=Pathologischer Wert

Tabelle 23

Medikation 10 mg

U	Ges. Prot.	Albumine	α_1 -Glob.	α_2 -Glob.	β -Glob.	γ -Glob.
I	N : 10 P : -	N : 10 P : -	N : 10 P : -	N : 10 P : -	N : 10 P : -	N : 10 P : -
II	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 9 N→P : 1 P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -
III	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 8 N→P : 1 P=P : - P→N : 1	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -
IV	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 9 N→P : - P=P : - P→N : 1	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 9 N→P : 1 P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -	N=N : 10 N→P : - P=P : - P→N : -

N = Normalbereich

P = Pathologischer Wert

XIX. Nebenwirkungen:

1. Müdigkeit

Von den jeweils 10 Versuchspersonen in den einzelnen Medikationsgruppen gaben

in der Plazebo-Gruppe 6

in der 5 mg-Gruppe 4

in der 10 mg-Gruppe 9

Müdigkeit verschiedenen Ausmaßes an.

Die Probanden der Plazebogruppe bemerkten Müdigkeit 1 - 5 Stunden nach Einnahme der täglichen Tablette, die jeweils um 13 Uhr erfolgte. Angaben über die Dauer des Müdigkeitsgefühles schwankten zwischen 1 und 5 Stunden.

Die Probanden der Wirkstoffgruppen machten über Beginn und Dauer der Müdigkeit die gleichen Angaben wie die Plazebogruppe, doch fiel hier auf, daß die Müdigkeit ungleich stärker und störender empfunden wurde. Begriffe wie "bleierne Müdigkeit", "extreme Müdigkeit", "stärkste Müdigkeit", "andauernde Schläfrigkeit", "Apathie", "Konzentrationsfähigkeitsverlust" etc. tauchten nur in den beiden Wirkstoffgruppen auf.

Allen 3 Gruppen gemeinsam war, daß die Müdigkeit in der ersten Versuchswoche am stärksten empfunden wurde. Mit zunehmender Versuchsdauer und gegen Ende des Versuchs gingen die Klagen über Müdigkeit allgemein zurück.

2. Hungergefühl gepaart mit gesteigerter EBlust

Von den jeweils 10 Versuchspersonen in den einzelnen Medikationsgruppen gaben

in der Plazebo-Gruppe	2
in der 5 mg-Gruppe	2
in der 10 mg-Gruppe	5

Hungergefühle verschiedener Stärke an.

Die vermehrte Eßlust führte bei einigen Versuchspersonen der Wirkstoffgruppen zu Gewichtszunahmen.

3. Herzbeschwerden

3 Versuchspersonen, 2 aus der 5 mg-Gruppe und 1 der 10 mg-Gruppe, die regelmäßig sportliches Leistungs- und Körpertraining betrieben, mußten ihr Training während der Versuchsdauer wegen Pulsjagen, "vorher nie gekannter Übelkeit" und stenocardischer Beschwerden abbrechen.

4. Alkoholunverträglichkeitserscheinungen

im Sinne einer herabgesetzten Alkoholtoleranz wurden in der	
Plazebo-Gruppe	von keiner
5 mg-Gruppe	von 1
10 mg-Gruppe	von 3

Versuchspersonen angegeben.

5. Kopfschmerzen

wurden in der 5-mg-Gruppe 2 mal, in der 10 mg-Gruppe 1 mal angegeben.

6. Augenflimmern

wurde in der 5 mg-Gruppe 1mal, in der 10 mg-Gruppe 1mal angegeben.

7. Depressive Verstimmung

wurde von 1 Probanden der 5-mg-Gruppe angegeben. Sie sei im Versuchszeitraum zweimal aufgetreten.

8. Nasenbluten

trat bei 1 Versuchsperson, die auch Augenflimmern angegeben hatte, im Versuchszeitraum zweimal auf.

Diskussion

Da verschiedenen Psychopharmaka eine cardiotoxische Wirkung bei der Langzeitbehandlung von Menschen nachgesagt wird und vom Chlorpromazin zum Beispiel eine negativ inotrope Wirkung bekannt ist, wurde vor Erprobung am Menschen unsere Substanz am Katzenherzen in situ untersucht. Dazu wurden der arterielle Blutdruck in der Bauchaorta (Katheter von der A. femoralis aus), der Druck in der linken Herzkammer, und die Herzfrequenz registriert. Der erste Differentialquotient des Ventrikeldrucks, dp / dt , ist ein Maß für den Kontraktionszustand des Herzmuskels in situ.

Änderungen von $dp / dt_{\max}$ geben Änderungen der Kontraktilität wieder. Vor allem sind Zunahmen von $dp / dt_{\max}$ bei gleichbleibendem oder abfallendem enddiastolischen Druck ein Maß für die positiv inotrope Wirkung einer Substanz. Abnahmen von $dp / dt_{\max}$ bedeuten eine negativ inotrope Wirkung einer Substanz.

Unsere Verbindung wurde in einer Dosierung von 0,1 - 2,0 mg/kg Körpergewicht bei 5 Katzen beiderlei Geschlechts intravenös in eine Beinvene injiziert. Die an den Tieren mit einem Körpergewicht von 1,9 bis 2,6 kg in intravenöser Pentobarbital-Narkose durchgeführten Versuche ergaben:

a) Wirkung auf den arteriellen Blutdruck

Dosis in mg/kg KG i.v.	n	Ausgangswert mm Hg	Änderung mm Hg	Wirkungs- Maximum in min.	Wirkungs- dauer in min.
0,1	5	142/97	-	-	-
0,25	5	147/102	-5/ -5	3,5	11
0,5	4	165/114	-5/ 0	5,2	13
1,0	4	166/116	-21/-13	1,1	17
2,0	1	135/95	-20/-15	0,8	36

Die Verbindung war erst ab 1 mg/kg eindeutig blutdrucksenkend. 0,1 mg/kg i.v. waren ohne Wirkung. 0,25 und 0,50 mg/kg i.v. führten teils zu kurzen Steigerungen, teils aber auch zu Senkungen des Blutdrucks um etwa 15 bis 20 mm Hg, die länger als 15 Minuten anhielten.

b) Wirkung auf die Druckerstiegs-geschwindigkeit $dp / dt_{\max}$

Dosis mg/kg i.v.	n	Ausgangswert mm Hg/sec	Änderung %	Wirkungsmaxi- mum min	Wirkungs- dauer min
0,1	5	3,86	-4,0	6,5	12
0,25	5	4,14	-12,8	4,4	17
0,5	4	4,25	-13,5	2,8	18
1,0	4	4,22	-30,5	1,4	19
2,0	1	3,3	-27,3	1,7	36

Die Verbindung verminderte im gesamten geprüften Dosisbereich $dp / dt_{\max}$ dosisabhängig um 4 bis 30 %.

Die Wirkung setzte langsam ein, mit steigender Dosis zunehmend schneller, und war nach 1,4 bis 6,5 Minuten maximal. Die Dauer der Wirkung lag zwischen 12 und mehr als 30 Minuten.

Nach 0,5 und 1 mg/kg i.v. wurden in 5 von insgesamt 8 Applikationen vorübergehende Zunahmen um 12 bis 40 % für etwa 1 Minute beobachtet (positiv inotroper Effekt).

c) Wirkung auf die Herzfrequenz

Dosis mg/kg i.v.	n	Ausgangswert Schläge/min	Änderung %	Wirkungs- maximum min	Wirkungs- dauer min
0,1	5	176	- 2,0	8,0	14
0,25	5	182	- 3,5	4,6	12
0,5	4	171	+ 5,5	2,4	6
1,0	4	165	+ 1,8	1,9	7
2,0	1	133	- 3,0	6,5	36

Die Verbindung zeigte nur eine geringe Wirkung auf die Herzfrequenz. Es traten Zunahmen um 3 bis 15 %, Abnahmen um 3 bis 13 % und keine Änderungen der Herzfrequenz auf. Die Zunahmen waren nur kurz, die Abnahmen verliefen langsamer und dauerten länger als 13 bis 20 Minuten.

Die Substanz zeigte in den untersuchten Dosierungen keine länger dauernde Toxizität. Die beobachteten negativ inotropen Effekte klangen bald wieder ab.

$dp / dt_{\max}$ war am Ende des Versuchs praktisch genauso hoch wie zu Beginn.

Tierexperimentell waren mit der Substanz weiterhin folgende Wirkung zu beobachten:

1. bei Mäusen und Ratten zeigte sich eine dosisabhängige Dämpfung der Spontanmotilität. Analoge Ergebnisse wurden bei Gaben von Chlorpromazin beobachtet.
2. bei Mäusen wird dosisabhängig Ataxie verursacht.
3. bei Katzen fand sich eine zentrale Dämpfung. Unsere Substanz erwies sich hier als 4-fach stärker wirkend als Chlorpromazin.

4. bei dem praktisch nicht zähmbaren Nerz wirkte unsere Verbindung in kleineren Dosen aggressionsvermindernd, wie die "minor tranquilizer", in größeren Dosen stark depressiv wie die Neuroleptika.
5. beim Hund wurde Sedierung beobachtet.
6. bei Totenkopf- und Rhesusaffen stand Angstdämpfung und Sedierung im Vordergrund, und zwar linear zunehmend mit der Höhe der Dosis.
7. an Ratten konnte in geeigneter Dosierung Katalepsie (Bewegungsstarre) hervorgerufen werden.

Bei allen untersuchten Tierarten wirkt die Substanz stark zentral dämpfend, bei den höher entwickelten Tieren (Hunde, Katzen, Nerze, Affen) deutlich psychosedativ. Weiterhin konnten eine antikonvulsive Wirkung bei Mäusen, sowie eine antiemetische Wirkung bei Hunden in entsprechenden Versuchen nachgewiesen werden.

Im Tierversuch betrug die akute Toxizität bei oraler einmaliger Applikation und 14-tägiger Nachbeobachtung der Tiere:

bei der Maus	DL 50	=	225 mg/kg Körpergewicht
bei der Ratte	DL	=	508 mg/kg "
beim Kaninchen	DL	=	130 mg/kg "
beim Hund	DL	=	ca. 200 - 300 mg/kg Körpergewicht.

Die subakute Toxizität der Verbindung wurde an Beagle-Hunden über 3 Monate untersucht. Die dabei applizierten Substanzmengen betrugen bereits in der niederen Dosierung das 10- bzw. 5-fache der für den Menschen vorgeschlagenen Tagesdosis von 5 bzw. 10 mg. Im Beobachtungszeitraum konnten weder unerwartete Nebeneffekte noch organschädigende Nebenwirkungen aufgedeckt werden. Ein gleiches Ergebnis brachte eine Untersuchung an Ratten.

Von den gesamten Tierversuchen her, konnte bei der Anwendung der Substanz am Menschen in erster Linie eine starke psychosedative Wirkung erwartet werden. Weiterhin rechnete man mit einer ataraktika-artigen Wirkung, einer Anti-Parkinsonwirkung sowie einer antidepressiven Wirkung.

Von den aufgrund der Tierexperimente erwarteten Wirkungen von W-A 363-BS konnten wir, bei unseren gesunden Versuchspersonen, nur die sedierende Wirkung signifikant erfassen. Zwar gaben auch diejenigen Versuchspersonen, die nur Plazebo nahmen, Müdigkeitsercheinungen an, doch war die Zahl derer, die sich müde fühlten sowie der Grad der Müdigkeit bei der 10 mg-Gruppe deutlich höher als bei der 5 mg-Gruppe oder der Plazebo-Gruppe.

Aus juristischen Gründen mußten alle Probanden vor Versuchsbeginn auf die eventuell müde machende Wirkung der Substanz, vor allem bei gleichzeitigem Alkoholgenuß, wegen der damit verbundenen Gefährdung des Straßenverkehrs, hingewiesen werden. Dies mag die hohe Zahl der Probanden der Plazebogruppe, die sich müde fühlten, erklären.

Ein überraschendes Ergebnis war das von 7 von 20 Probanden der Wirkstoffgruppen angegebene Hungergefühl, verbunden mit gesteigerter EBlust. Die vermehrte Nahrungsaufnahme führte bei einzelnen Versuchspersonen zu einer deutlichen Gewichtszunahme. Da vom Tierexperiment her mit einer solchen Wirkung nicht zu rechnen war, wurde eine genaue Gewichtskontrolle der Probanden im Versuchsverlauf nicht durchgeführt.

Störungen von seiten des Herz-Kreislaufsystems wurden von 3 Probanden der Wirkstoffgruppen angegeben. 2 Versuchspersonen der 5 mg-Gruppe, die gewohnheitsmäßig sportliches Leistungs- und Körpertraining betrieben, erlebten eine vorher "nie gekannte Übelkeit", bei starker Erhöhung der Pulsfrequenz. Ein Proband dieser Gruppe brach sein Training wegen eines "akuten Leistungsabfalls" ab, nachdem er sein gewohntes Übungsprogramm

nur zu einem Drittel erfüllt hatte. Ein zweiter mußte sein Training wegen stenocardischer Erscheinungen sofort abbrechen.

Ein Proband der 10 mg-Gruppe bemerkte ebenfalls beim Körpertraining ein ihm sonst ungewohntes Herzstechen. Außerdem hätte ihm bei der Ausführung seiner Übungen "einfach die Kraft gefehlt". Selbst beim einfachen Treppensteigen hätte er einmal Herzklopfen verspürt.

In den beiden Wirkstoffgruppen traten je einmal Sehstörungen auf, die als "Augenflimmern" beschrieben wurden.

Eine Versuchsperson der 5 mg-Gruppe berichtete über ein zweimal auftretendes spontanes Nasenbluten.

Die Müdigkeit trat bei allen Probanden im Durchschnitt 1-2 Stunden nach erfolgter Tabletteneinnahme auf und hielt 1-5 Stunden an. Einzelne Versuchspersonen fühlten sich oft auch noch am nächsten Morgen müde und abgespannt oder konnten nur schwer aufstehen.

Die sedierende Wirkung nahm gegen Ende der 4-wöchigen Versuchsdauer deutlich ab. Ein Teil derjenigen Probanden, die zu Anfang noch über starke Müdigkeit geklagt hatten, fühlten sich nun durch das Präparat überhaupt nicht mehr beeinträchtigt, eine Tatsache, die zumindest bei den Probanden der Wirkstoffgruppen auf einen gewissen Gewöhnungseffekt hinweist.

Orale Toxizitätsprüfungen der Substanz W-A 363 BS an Hunden über einen Zeitraum von 13 Wochen, ergaben keine Veränderung im Blutbild und in den blutchemischen Werten. Die bei unseren Versuchspersonen aufgetretenen Veränderungen bestimmter Meßwerte ergaben ein völlig uneinheitliches Bild. Dies hat seine Ursache sicher auch in der zu geringen Zahl von Versuchspersonen. So zeigte sich beim Gesamt-Eiweiß eine signifikante Abnahme in der Placebo- und in der 10 mg-Gruppe, während die 5 mg-Gruppe praktisch unverändert blieb.

Die signifikante Zunahme bei Albumin fand sich ebenfalls nur in der Plazebo- und der 10 mg-Gruppe, während die Werte der 5 mg-Gruppe wiederum praktisch unverändert blieben.

Desgleichen steht beim Meßwert α_2 -Globulin eine hochsignifikante Abnahme in der Plazebo- und der 10 mg-Gruppe, einer nur schwach signifikanten Abnahme in der 5 mg-Gruppe gegenüber.

Eine signifikante Erhöhung des Kreatininwertes war nur in der Plazebo- und in der 5-mg-Gruppe zu beobachten, während die 10 mg-Gruppe keine signifikante Veränderung zeigte.

Beim Hämoglobin zeigte sich eine schwach signifikante Veränderung nur in der 5mg-Gruppe, während sich eine schwach signifikante Veränderung beim Meßwert Monozyten gar nur in der Plazebo-Gruppe ergab.

Die schwach signifikante Erhöhung beim Meßwert β -Globulin in den beiden Wirkstoffgruppen fällt hier nicht aus dem Rahmen.

Lediglich bei der SGPT zeigt sich eine dosisabhängige Zunahme der pathologischen Werte. In der 10 mg-Gruppe zeigte sich bei der Untersuchung IV bei Versuchsende eine hochsignifikante Erhöhung auf 16,1 mU/ml im Durchschnitt von 10 Probanden. Allerdings lagen schon vor Versuchsbeginn in dieser Gruppe 3 von 10 Probanden über dem von uns noch als normal angesehenen Wert von 12 mU/ml, in der 5 mg-Gruppe war es ein Proband.

Meßwerte SGPT in beiden Wirkstoffgruppen

a. 5 mg-Gruppe

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
2	4	4	4	5
3	10	9	9	16 !
8	5	5	4	7
11	6	9	7	10
15	7	4	4	8
24	6	5	7	9
25	7	7	8	9
27	7	8	6	13 !
29	9	6	8	7
30	15 !	13 !	15 !	1

b. 10 mg-Gruppe

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
6	6	11	7	9
9	15 !	11	11	42 !
12	16 !	11	14 !	14 !
13	5	4	4	8
14	6	5	5	17
16	8	28 !	15 !	23 !
18	12	5	8	16 !
19	7	6	8	8
20	13 !	11	12	13 !
28	5	3	5	11

Meßwerte außerhalb des Normbereichs sind mit ! markiert.

Bei einer Reihe von Meßwerten traten während des Versuchsvorgangs pathologische Werte auf, die sich gegen Versuchsende jedoch wieder normalisierten. Eine Gesamtübersicht über Ergebnisverschiebungen während des gesamten Versuches zeigt die Tabelle Nr. 18 - 23.

Während sich, analog zum Tierversuch, in der von uns gewählten Dosierung auch beim Menschen im Blutbild, in den blutchemischen Werten und im Urin-Status keine auf Dauer grobpathologischen Werte zeigten, sieht das Bild bei den Nebenwirkungen erheblich anders aus.

Hier sind vor allem die cardialen Störungen bei den 3 Leistungssportlern bedenklich. Vor allem müßte interessieren, welches Ergebnis erzielt werden wäre, wenn alle unsere Probanden Leistungssport betrieben hätten.

Trotz der im Tierversuch nachgewiesenen fehlenden Cardiotoxizität, müßten, bevor Zustimmung zur weiteren Anwendung des Präparates am Menschen gegeben werden könnte, weitergehende cardiologische Untersuchungen im Tierversuch erfolgen.

Zusammenfassung

Über einen Zeitraum von 4 Wochen wurde im Doppelblindversuch an 30 gesunden, freiwilligen Versuchspersonen die psychotrope Substanz W-A 363 BS, in einer Dosierung von 1 x 5 mg bzw. 1 x 10 mg / die mit Plazebo verglichen.

Blutbild, blutchemische Werte und Urin-Status wurden vor Versuchsbeginn, nach 1 Woche, nach 2 Wochen und nach 4 Wochen (Versuchsende) bestimmt. Wöchentlich wurden die von den Versuchspersonen spontan angegebenen Nebenwirkungen festgehalten.

In der Dosierung von 10 mg/die hat die Substanz eine stark sedierende Wirkung, die von den Probanden als störend empfunden wurde. In gleicher Dosierung zeigte die Hälfte der Versuchspersonen ein starkes Hungergefühl, das infolge der damit verbundenen vermehrten Nahrungsaufnahme, bei mehreren Personen zu Gewichtszunahmen führte.

3 Versuchspersonen, die regelmäßig sportliches Leistungs- und Körpertraining betrieben, mußten infolge Störungen von seiten des Herz-Kreislaufapparates im Versuchszeitraum ihr Training abbrechen.

Im Blutbild, in den blutchemischen Werten, sowie im qualitativen Urinstatus, kam es zu keinen größeren pathologischen Veränderungen.

Literatur

1. Bauen and Possanza: The Mink as a Psychopharmacological Model. Arch.int.Pharmacodyn. 186, 133, (1970)
2. Borison and Wang: Physiology and Pharmacology of Vomiting. Pharmacol.Rev. 5, 193, (1953)
3. Cavalli-Sforza, L.: Biometrie - Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1974)
4. Campbell, R.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin. G.Thieme Verlag, Stuttgart (1971)
5. Dunham and Miya: A Note on a Simple Apparatus für Detecting Neurological Deficit in Rats and Mice (J.Amer.Pharm.Ass.) = Journal of Pharmaceutical Sciences 46, 208, (1957)
6. Friebe, Sommer u. Varadan: Eine photoelektrische Methode zur Messung lokomotorischer Aktivität. Arzneim.-Forsch. 8, 126 (1959)
7. Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage
8. Goodman, L.S., Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics Macmillan Publishing Co., Inc. (1975)
9. Janssen, Niemegeers and Schellekens: Is it Possible to Predict the Clinical Effect of Neuroleptic Drugs (Major Tranquilizers) from Animal Data. Arzneim.-Forsch. 15, 104 (1965)

10. Kaltenbach, M. u.a.: Kardiotoxische Wirkung von Psychopharmaca
Dtsch.Med.Wochenschrift 95, 2214 (1970)
11. Langslet, A.: Effects of Chlorpromazine and Propranolol on Left Ventricular Systolic Pressure, ECG and K - Efflux
Acta Pharmacol.et Toxicol. 29, 533 (1971)
12. Lutz: Labor für die Praxis
J.F. Lehmanns Verlag, München (1967)
13. Minck: Pharmacologie b,
C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim
14. Pöldinger, W.: Kompendium der Psychopharmakotherapie
Deutsche Hoffmann-La Roche A.G., Grenzach/Baden (1967)
15. Prindle, K.H.u.a.: Effects of Psychopharmacologic Agents on Myocardial-Contractility.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 173, 133-137 (1970)
16. Roth, G.: Psychopharmacon, hoc est: medicina animae (1548)
Confin.psychiat.(Schweiz), 7, 179 (1964)
17. Swingard, E., Brown, W :Comparative Assay of Antiepileptic Goodman L.S.
Drugs in Mice and Rats
J.Pharmacol.exp.Therapie 106, 319 (1952)
18. Theobald, W , Büch, O Kunz, H.A. :Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung vegetativer Funktionen durch Psychopharmaka im akuten Tier-versuch.
Arzneim.-Forsch. 15, 117, (1965)

Datendokumentation

1. Meßwert: Alkalische Phosphatase

Einheit: mU/ml (37°)

Normalwerte Erwachsener: 20 - 48

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	24	26	27	30
2	22	23	24	26
3	23	22	24	30
4	29	27	28	29
5	60	60	60	52
6	35	35	32	36
7	40	-	35	42
8	35	41	34	39
9	41	31	31	31
10	34	41	34	34
11	29	31	33	35
12	53	51	46	45
13	42	40	36	33
14	24	26	21	24
15	36	34	33	30
16	33	31	34	28
17	31	30	31	27
18	31	31	30	30
19	31	32	31	31
20	31	24	32	32
21	35	32	35	32
22	34	37	57	40
23	29	29	26	29
24	28	32	32	36
25	20	19	21	24
26	24	20	24	30
27	25	26	27	33
28	31	26	32	44
29	29	25	28	33
30	45	40	45	39

2. Meßwert: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Einheit: mU/ml

Normalwerte Erwachsener: bis 12

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	7	6	4	6
2	4	4	4	5
3	10	9	9	16
4	7	7	5	9
5	12	9	8	9
6	6	11	7	9
7	6	-	5	3
8	5	5	4	5
9	15	11	11	42
10	6	6	5	8
11	6	9	7	10
12	16	11	14	14
13	5	4	4	8
14	6	5	5	17
15	7	4	4	8
16	8	28	15	23
17	8	7	5	9
18	12	5	8	16
19	7	6	8	8
20	13	11	12	13
21	-	8	8	10
22	9	9	9	13
23	8	8	8	9
24	6	5	7	9
25	7	7	8	9
26	11	6	5	1
27	7	8	6	13
28	5	3	5	11
29	9	6	8	7
30	15	13	15	1

3. Meßwert: Bilirubin, gesamt

Einheit: mg/100 ml

Normalwerte Erwachsener: bis 1,5

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	0,7	0,7	0,8	0,9
2	1,1	0,9	1,6	0,6
3	0,6	0,8	0,7	0,8
4	0,7	0,6	1,2	0,7
5	0,6	0,7	0,5	0,9
6	0,6	0,5	0,6	0,5
7	2,4	-	1,3	1,2
8	0,4	0,3	0,4	0,7
9	0,1	0,5	0,6	0,3
10	0,6	0,8	0,7	0,6
11	0,4	0,4	0,6	0,4
12	0,6	0,7	0,5	0,8
13	0,5	0,5	0,8	0,6
14	0,7	0,8	0,6	0,8
15	0,3	0,6	0,5	0,4
16	0,3	0,6	0,5	0,4
17	0,8	0,6	0,9	0,9
18	0,8	0,5	0,8	0,6
19	0,8	0,4	0,7	0,6
20	0,5	0,8	0,5	0,8
21	0,6	0,5	0,7	1,2
22	2,1	2,1	1,1	1,4
23	0,6	0,7	0,5	0,7
24	0,8	0,6	1,0	0,5
25	0,5	0,9	0,7	0,5
26	0,2	0,6	0,6	0,2
27	0,5	0,4	0,5	0,4
28	0,6	0,5	0,7	0,5
29	0,5	0,9	0,6	0,6
30	0,6	1,1	0,3	0,3

4. Meßwert: Kreatinin

Einheit: mg/100 ml

Normalwerte Erwachsener: 0,5 - 1,2

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	0,93	1,10	1,01	1,09
2	0,84	1,05	0,97	0,92
3	0,97	1,30	1,10	1,11
4	0,89	1,04	1,00	0,99
5	1,08	1,20	1,06	1,12
6	0,89	1,08	0,95	1,06
7	0,95	-	1,03	0,96
8	0,97	2,06	1,09	1,05
9	0,95	1,08	1,03	1,02
10	0,96	1,08	1,08	1,09
11	1,14	1,39	1,15	1,20
12	1,23	1,08	1,18	1,18
13	1,06	1,04	1,06	0,98
14	1,17	1,09	0,96	0,99
15	1,18	1,10	1,09	1,05
16	0,93	1,18	1,15	1,08
17	0,88	1,06	1,07	1,12
18	0,93	1,21	1,14	1,06
19	0,94	1,05	1,04	1,04
20	0,97	1,17	1,19	1,12
21	1,09	1,18	1,30	1,08
22	0,96	1,21	1,04	0,93
23	1,01	1,12	1,08	0,99
24	0,99	1,16	1,26	1,03
25	1,11	1,22	1,10	0,97
26	0,91	1,11	0,96	0,85
27	1,13	1,46	1,16	1,36
28	1,19	1,30	1,23	1,08
29	1,08	1,17	1,27	0,95
30	1,16	1,47	1,32	0,82

5. Protein-Elektrophorese,

Meßwert: Gesamt-Protein

Einheit: g/100 ml

Normalwerte Erwachsener: 6,1 - 8,6

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	7,5	7,7	7,4	7,9
2	8,2	7,7	8,2	7,5
3	8,4	7,7	8,0	8,0
4	7,8	7,1	7,2	7,4
5	8,1	7,4	7,2	7,3
6	7,7	7,4	7,1	7,1
7	8,2	-	7,1	6,9
8	7,3	6,8	6,6	6,6
9	8,4	7,6	7,4	7,1
10	8,2	7,7	7,6	6,8
11	7,4	7,1	7,1	7,2
12	8,1	7,2	7,4	6,9
13	8,5	7,6	8,0	7,4
14	8,5	7,9	7,6	7,6
15	7,5	7,4	7,2	7,0
16	8,5	7,7	7,6	7,3
17	7,9	7,0	7,6	6,6
18	7,8	7,3	7,5	7,6
19	7,4	7,4	7,3	7,4
20	7,8	6,9	7,3	7,2
21	8,8	7,7	7,6	7,4
22	7,3	7,7	7,3	7,0
23	8,5	7,7	7,8	7,9
24	7,0	6,9	7,6	7,2
25	7,1	7,3	7,3	7,4
26	7,6	7,4	7,7	7,7
27	7,7	7,1	7,5	7,2
28	7,5	7,5	8,4	7,8
29	7,1	6,7	7,4	6,9
30	7,8	7,9	8,1	6,4

6. Protein-Elektrophorese,

Meßwert: Albumin

Einheit: %

Normalwerte Erwachsener: 52 - 65

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	62,2	62,4	63,9	60,5
2	62,4	61,3	62,9	55,1
3	55,6	57,2	56,4	54,1
4	54,8	64,0	64,0	60,0
5	58,9	63,1	64,4	58,2
6	60,8	63,4	64,9	58,3
7	61,1	-	64,6	57,0
8	58,3	63,7	65,9	57,8
9	58,8	61,8	63,0	59,8
10	56,7	61,0	62,0	62,5
11	60,0	64,9	64,3	61,8
12	56,2	60,5	62,4	64,0
13	57,0	61,4	61,6	60,6
14	59,1	62,1	63,4	61,9
15	60,4	63,7	63,5	65,2
16	57,3	60,8	62,0	61,1
17	62,2	65,5	65,4	66,8
18	59,7	63,5	65,5	61,0
19	59,4	65,0	62,5	59,7
20	59,9	65,4	64,2	59,3
21	51,4	63,0	61,7	58,5
22	56,4	62,7	64,1	58,2
23	56,5	60,8	59,5	55,4
24	62,2	63,7	63,4	63,2
25	61,4	63,2	64,1	61,3
26	57,7	62,3	60,9	54,6
27	61,8	65,3	65,3	61,7
28	53,6	61,1	56,8	58,2
29	63,8	66,5	64,0	61,4
30	55,5	58,2	57,3	51,7

7. Protein-Elektrophorese,

Meßwert: γ -Globulin

Einheit: %

Normalwerte Erwachsener: 2 - 5

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	3,6	3,5	3,1	3,9
2	3,1	3,6	3,1	4,4
3	3,0	3,6	3,4	3,5
4	4,6	3,6	3,0	3,6
5	2,3	2,8	2,1	3,0
6	3,4	3,8	2,9	4,6
7	3,0	-	2,9	4,6
8	4,4	3,9	3,4	5,2
9	3,3	3,2	3,7	3,3
10	3,7	4,4	3,2	3,5
11	3,8	3,7	3,0	4,1
12	3,7	3,6	3,1	3,5
13	3,4	3,6	3,3	3,9
14	2,9	3,3	3,3	3,1
15	3,8	3,6	4,0	3,0
16	3,2	2,6	2,6	2,9
17	2,3	2,2	2,3	2,3
18	2,8	2,9	3,0	3,1
19	2,7	2,8	2,6	3,1
20	3,0	3,3	2,7	3,2
21	3,2	3,1	3,4	3,6
22	3,1	3,9	3,0	3,8
23	2,9	3,0	2,8	3,9
24	2,7	3,5	2,8	3,2
25	2,8	3,7	3,2	4,4
26	3,8	3,9	3,6	4,0
27	3,4	3,7	4,0	3,2
28	4,2	3,6	4,1	4,6
29	2,9	3,5	3,7	4,5
30	2,6	2,5	3,3	2,6

8. Protein-Elektrophorese,

Meßwert: 2-Globulin

Einheit: %

Normalwerte Erwachsener: 7 - 13

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	9,0	8,4	7,9	9,0
2	8,2	8,0	8,9	10,2
3	9,1	8,0	7,5	8,5
4	14,5	9,0	8,3	8,8
5	11,7	7,4	7,3	8,7
6	8,8	8,0	8,7	8,9
7	9,1	-	8,8	11,2
8	8,7	7,4	7,7	9,3
9	10,0	8,8	7,7	8,3
10	13,0	9,3	9,0	8,5
11	9,0	8,5	7,8	8,2
12	11,2	8,7	9,2	7,5
13	11,5	9,5	9,9	9,5
14	9,9	8,3	8,2	8,5
15	12,8	9,0	9,5	8,6
16	10,5	8,6	8,7	8,7
17	8,7	7,1	7,5	6,1
18	10,7	7,0	6,1	6,6
19	11,6	8,9	9,5	8,9
20	11,2	8,1	7,8	9,3
21	13,4	8,2	7,7	8,1
22	11,0	8,6	8,1	8,9
23	7,1	6,3	6,5	8,5
24	9,3	7,7	8,3	8,2
25	10,2	7,9	7,4	8,8
26	10,7	8,7	8,9	11,6
27	10,3	7,9	7,6	8,1
28	11,8	7,2	8,6	7,7
29	9,1	8,0	8,9	9,1
30	8,8	7,6	8,1	3,4 (Serum hämo- lytisch)

9. Protein-Elektrophorese,

Meßwert: β -Globulin

Einheit: %

Normalwerte Erwachsener: 8 - 15

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	9,9	11,5	11,0	11,6
2	10,3	10,7	10,0	12,0
3	9,1	10,0	9,8	11,0
4	13,3	13,0	12,2	13,6
5	9,8	12,0	12,4	13,7
6	11,8	11,3	11,2	13,5
7	12,1	-	11,3	12,3
8	11,2	9,8	10,1	10,7
9	11,4	12,4	12,6	13,4
10	10,2	12,2	12,2	12,0
11	12,4	11,7	12,6	12,3
12	10,7	12,3	10,2	11,5
13	11,5	11,4	10,7	11,7
14	10,3	11,3	10,7	10,8
15	8,9	10,8	10,0	10,1
16	10,5	11,2	9,7	10,6
17	10,6	10,6	9,8	9,8
18	10,7	9,9	10,2	11,7
19	11,2	11,2	10,3	12,4
20	9,9	11,4	11,0	13,4
21	15,8	11,7	11,5	12,9
22	12,3	11,2	10,6	13,6
23	10,0	9,3	9,3	10,1
24	11,1	11,6	11,0	11,8
25	9,3	11,6	10,6	12,8
26	12,8	12,1	12,9	13,8
27	10,3	11,1	10,7	12,9
28	9,5	9,0	9,9	10,0
29	11,1	10,5	9,8	11,8
30	13,5	13,5	11,0	25,6 (Serum hä. molytisch)

10. Protein-Elektrophorese,

Meßwert: -Globulin

Einheit: %

Normalwerte Erwachsener: 12 -22

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	15,3	14,2	14,1	15,0
2	16,0	16,4	15,1	16,4
3	23,3	21,2	22,9	23,0
4	12,9	13,5	12,2	14,0
5	17,3	14,7	13,7	16,4
6	15,2	13,6	12,4	14,7
7	14,6	-	12,5	15,0
8	17,5	15,2	13,0	17,0
9	16,6	13,8	13,0	15,2
10	16,3	13,2	13,6	13,5
11	14,8	11,2	12,2	13,6
12	18,2	14,9	15,0	13,5
13	16,6	14,1	14,5	14,3
14	17,8	15,0	14,4	15,7
15	14,0	13,0	13,0	13,1
16	18,6	16,8	16,9	16,8
17	16,1	14,6	15,0	15,0
18	16,2	16,5	15,2	17,6
19	15,2	12,1	15,1	15,9
20	15,9	11,8	14,2	14,8
21	16,2	14,0	15,7	16,9
22	17,2	13,7	14,1	15,5
23	23,0	20,7	21,9	22,1
24	14,7	13,5	14,6	13,6
25	16,3	13,6	14,7	12,8
26	15,0	13,0	13,8	16,0
27	14,2	12,0	12,4	14,1
28	20,9	19,0	20,6	19,5
29	13,2	11,5	13,6	13,2
30	19,7	18,1	20,3	16,7

11. Blutbild: Bestimmung der Leukozyten

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	6900	7100	5400	6100
2	5800	4600	4200	6000
3	6900	8000	7000	7700
4	5600	6400	5500	5300
5	4400	6100	5000	5700
6	7000	6300	4500	5000
7	5200	4700	4200	5200
8	6500	6000	6200	5800
9	5800	6400	5800	5600
10	4800	5000	5000	5200
11	6200	6800	6100	8300
12	7800	6400	5600	6200
13	5100	4500	4800	4000
14	4600	4300	4200	5500
15	7200	3500	3200	3900
16	6100	7600	5600	5600
17	5000	4500	4000	3800
18	4800	4400	4200	5000
19	5100	5400	4500	6300
20	4200	7400	5600	6000
21	8100	6400	6000	5600
22	6800	6100	6000	5700
23	5100	5300	4500	7000
24	4500	5800	4800	4000
25	5100	4400	4400	3900
26	4000	5500	4400	6400
27	4100	4500	5300	4900
28	5500	8400	7000	4600
29	4600	4600	4800	4700
30	5200	4800	5000	4700

12. Blutbild: Bestimmung des Hämoglobins

Einheit: g%

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	17,0	17,0	16,5	16,7
2	14,5	16,4	14,9	15,8
3	17,4	17,2	17,0	18,0
4	16,2	16,8	16,5	16,8
5	17,6	18,5	17,4	18,0
6	17,7	18,0	17,0	16,9
7	16,7	16,8	16,8	16,7
8	15,1	16,0	17,0	16,4
9	16,2	16,5	16,1	15,4
10	17,5	17,4	17,2	15,6
11	14,0	16,3	15,9	15,8
12	17,2	17,7	17,6	16,4
13	15,5	17,4	16,1	16,6
14	15,7	16,5	16,2	16,6
15	15,5	15,8	16,0	15,6
16	15,6	15,6	16,3	16,5
17	17,0	17,6	17,2	18,2
18	16,1	17,0	16,0	19,0
19	15,5	16,0	15,1	15,2
20	16,2	17,8	16,3	17,6
21	16,9	17,6	16,3	17,4
22	17,8	18,8	19,1	18,2
23	14,6	15,1	14,5	14,9
24	15,1	17,5	15,9	16,6
25	16,2	18,6	17,6	17,6
26	14,7	14,5	14,7	14,8
27	16,6	17,7	16,8	16,4
28	16,0	17,8	18,0	18,4
29	16,9	17,0	16,9	17,0
30	16,4	17,6	17,8	17,6

13. Blutbild: Bestimmung der Erythrozytenzahl

Einheit: Millionen

Probanden-Nr.	U I	U II	U III	U IV
1	5,19	5,30	4,80	5,32
2	4,57	4,53	4,40	4,19
3	5,28	5,43	5,10	5,10
4	4,76	4,70	4,76	4,74
5	5,30	5,76	5,88	5,66
6	5,23	5,32	4,90	5,30
7	5,38	5,00	5,10	5,16
8	4,71	4,90	5,20	4,80
9	4,86	4,45	4,86	4,64
10	5,12	5,11	5,40	4,56
11	4,58	5,16	4,90	4,54
12	5,15	5,21	4,84	4,48
13	5,16	5,28	4,78	5,12
14	4,80	5,20	5,00	4,90
15	5,12	4,81	4,54	4,90
16	4,95	4,96	5,06	4,80
17	5,25	5,45	5,40	5,44
18	4,84	4,80	4,40	5,10
19	5,00	5,10	4,62	5,08
20	5,13	5,57	4,88	5,40
21	4,64	5,37	4,40	4,98
22	5,93	6,17	5,92	6,10
23	4,60	4,73	4,36	4,02
24	4,98	5,42	5,23	4,84
25	5,25	5,92	5,34	5,46
26	4,49	4,35	4,60	4,28
27	4,98	5,09	4,98	4,72
28	5,12	5,32	5,40	5,80
29	5,11	4,86	5,14	4,96
30	4,92	5,41	5,12	4,58

14. Blutbild: Bestimmung der Thrombozytenzahl

Einheit:

Probanden-Nr.	U I	U II	U II	U IV
1	180 000	162 000	180 000	202 000
2	208 000	225 000	220 000	260 000
3	164 000	197 000	188 000	196 000
4	140 000	152 000	140 000	170 000
5	205 000	250 000	192 000	198 000
6	201 000	220 000	206 000	200 000
7	140 000	160 000	142 000	130 000
8	185 000	199 000	200 000	179 000
9	168 000	179 000	240 000	212 000
10	180 000	197 000	210 000	164 000
11	182 000	208 000	214 000	184 000
12	190 000	200 000	180 000	180 000
13	197 000	205 000	186 000	240 000
14	152 000	193 000	202 000	180 000
15	194 000	191 000	212 000	170 000
16	140 000	164 000	110 000	130 000
17	196 000	204 000	170 000	222 000
18	192 000	214 000	196 000	184 000
19	182 000	220 000	240 000	200 000
20	160 000	159 000	172 000	190 000
21	151 000	152 000	204 000	216 000
22	182 000	196 000	184 000	226 000
23	162 000	169 000	184 000	188 000
24	130 000	139 000	148 000	172 000
25	177 000	184 000	188 000	166 000
26	209 000	170 000	164 000	164 000
27	90 000	111 000	102 000	126 000
28	160 000	171 000	160 000	150 000
29	157 000	219 000	206 000	212 000
30	196 000	220 000	170 000	196 000

15. Differentialblutbild:

Untersuchung I

Einheit: %

Probanden-Nr.	Eosinoph.	Basoph.	Segmentk.	Lympho	Mono
1	1	1	55	33	10
2	7	-	39	49	5
3	1	-	50	37	12
4	1	-	50	36	13
5	1	-	53	36	10
6	10	-	39	44	7
7	4	-	36	54	6
8	2	-	59	30	9
9	2	2	54	32	10
10	1	-	40	41	18
11	7	2	44	38	9
12	1	-	50	37	12
13	-	-	67	29	4
14	2	1	46	43	8
15	4	1	59	27	9
16	3	3	52	33	9
17	1	1	51	35	12
18	1	1	51	38	9
19	2	1	46	43	8
20	1	1,5	31	57	9,5
21	3	0,5	52	33,5	11
22	3	-	46	39	12
23	1,5	-	39	44,5	15
24	4	-	52,5	39,5	4
25	3	0,5	54	34,5	8
26	3	1,5	32	54	9,5
27	5	1,5	41	44	8,5
28	2,5	-	54,5	32,5	10,5
29	4	1	25	53	17
30	3	1,5	48	35,5	12

16. Differentialblutbild:

Untersuchung II

Einheit: %

Probanden-Nr.	Eosinoph.	Basoph.	Segmentk.	Lympho	Mono
1	1	-	69	25	5
2	2,5	0,5	45	45	7
3	1,5	-	54	34,5	10
4	2,5	-	47,5	41,5	8,5
5	6	-	44,5	41,5	8
6	8	2	47,5	32	10,5
7	4,0	2	33,5	53,5	7
8	0,5	0,5	47,5	45	6,5
9	2,5	-	51,5	36	10,0
10	2,5	1	54,5	29	13
11	11	2	34	43	10
12	3,5	1	47	38,4	10
13	4	0,5	49,5	39	7
14	3	1	49	41	6
15	4,5	1	44	39	11,5
16	2	1	61	30	6
17	2,5	0,5	46,5	46,5	4
18	1,5	0,5	49,5	44	4,5
19	3	-	48	41	8
20	3,5	2	32	56	6,5
21	3	0,5	46,5	37	13
22	4,5	-	44	44,5	7
23	1,5	0,5	30	58	10
24	2,5	1	60	31	5,5
25	2	2	46,5	40,5	9
26	3,5	1	37	53	5,5
27	7	2	38	45,5	7,5
28	4	1,5	26,5	57,5	10,5
29	3	-	54	33	10
30	1	-	59,5	32	7,5

17. Differentialblutbild:

Untersuchung III

Einheit: %

Probanden-Nr.	Eosinoph.	Basoph.	Segmentk.	Lympho	Mono
1	0,5	0,5	61	32	6
2	2	-	50	40,5	7,5
3	4	0,5	53,5	28	14
4	2,5	-	59	31	7,5
5	1	0,5	53	36	9,5
6	5	1	44,5	42,5	7
7	4	0,5	33	48	14,5
8	1,5	0,5	43	41	14
9	1	-	51	39	9
10	3	0,5	50	37	9,5
11	4,5	1	41	46	7,5
12	4	0,5	45,5	36	14
13	1,5	-	55,5	31	12
14	1,5	1	49	39	9,5
15	3	1,5	45	38,5	12
16	2,5	-	60	28	9,5
17	1,5	-	41	51,5	6
18	2,5	0,5	47,5	36	13,5
19	5	1	41	47,5	5,5
20	2,5	1	35,5	56	5
21	5	-	45,5	41,5	8
22	3	1	42	43,5	10,5
23	1	0,5	33	60	5,5
24	2	1	54	36	7
25	1	-	49,5	38,5	11
26	1	0,5	42,5	47	9
27	5,5	0,5	35,5	45,5	13
28	1	-	49	42	8
29	3,5	0,5	36,5	51,5	8
30	4	0,5	43	46	6,5

18. Differentialblutbild:

Untersuchung IV

Probanden-Nr.	Eosinoph.	Basoph.	Segmentk.	Lympho	Mono
1	0,5	1	54,5	37	7
2	4,5	1	45,5	38	11
3	0,5	0,5	66	27	6
4	1,5	-	57	32	9,5
5	1,5	1	53	39	5,5
6	8,5	2,5	36,5	44	8,5
7	2,5	1	53,5	32,5	10,5
8	2,5	-	56,5	30	11
9	2,5	0,5	45,5	41,5	10
10	3,5	0,5	52	31,5	12,5
11	7,5	2	37,5	47,5	5,5
12	2	-	54	36	8
13	2,5	0,5	48,5	41	7,5
14	1,5	0,5	55	36,5	6,5
15	6	1,5	49	35	8,5
16	3	-	51,5	37	8,5
17	1	0,5	50	40	8,5
18	0,5	-	38,5	51,5	9,5
19	5,5	1,5	43	42	8
20	3	-	39,5	49,5	8
21	4	0,5	45,5	38,5	11,5
22	3,5	0,5	42	46,5	7,5
23	1	-	53,5	38	7,5
24	3,5	1,5	52,5	36,5	6
25	3	1	53,5	30	12,5
26	2	-	44,5	44,5	9
27	1,5	1	54,5	37,5	5,5
28	5,5	0,5	41	41	12
29	1	0,5	40	45,5	13
30	3	1	50,5	36	9,5

19. Urinsediment

Untersuchung I

Probanden-Nr.

- | | |
|----|---|
| 1 | ganz vereinzelt Leuko |
| 2 | vereinzelt Leuko, Plattenepithelien, Schleim |
| 3 | einige Leuko, vereinzelt Ery, Plattenepi., Schleim |
| 4 | ganz vereinzelt Leuko, vereinzelt Plattenepi. |
| 5 | vereinzelt Leuko, Schleim |
| 6 | vereinzelt Leuko, ganz vereinzelt Ery, Plattenepi. |
| 7 | 3-5 Ery, vereinzelt Leuko, Schleim |
| 8 | 10-20 Leuko, Plattenepi. +, Schleim |
| 9 | ganz vereinzelt Leuko, Plattenepi., Schleim |
| 10 | vereinzelt Leuko, ganz vereinzelt Ery, Schleim, Plattenepi. |
| 11 | vereinzelt Leuko |
| 12 | vereinzelt Leuko, Ca-Oxalate |
| 13 | 10-20 Leuko, ganz vereinzelt Ery, Plattenepi. |
| 14 | vereinzelt Leuko |
| 15 | vereinzelt Leuko |
| 16 | ganz vereinzelt Leuko |
| 17 | ganz vereinzelt Ery, 0-2 Leuko |
| 18 | vereinzelt Leuko |
| 19 | ganz vereinzelt Leuko |
| 20 | vereinzelt Leuko, Epithelien |
| 21 | Leuko +, Ca-Oxalate ++, Schleim, Plattenepi. |
| 22 | vereinzelt Leuko |
| 23 | 5 -10 Leuko, Plattenepi.++, Bakt. ++ (Döderlein) |
| 24 | vereinzelt Leuko |
| 25 | vereinzelt Leuko, ganz vereinzelt Ery, Schleim |
| 26 | vereinzelt Ery, vereinzelt Leuko, Plattenepi.+ |
| 27 | vereinzelt Leuko, Plattenepi. |
| 28 | 5 - 10 Leuko, ganz vereinzelt Ery, Plattenepi. |
| 29 | ganz vereinzelt Leuko, Ca-Oxalate |
| 30 | einige Leuko (2 - 4) vereinzelt Ery, Plattenepi. |

20. Urinsediment

Untersuchung II

Probanden-Nr.

- | | |
|----|--|
| 1 | vereinzelt Leuko, Ca-Oxalate, Schleim |
| 2 | vereinzelt Leuko, Plattenepi. |
| 3 | ganz vereinzelt Leuko, amorphe Urate |
| 4 | ganz vereinzelt Leuko, Plattenepi. |
| 5 | vereinzelt Leuko, Plattenepi., Schleim |
| 6 | vereinzelt Leuko, Plattenepi., Schleim |
| 7 | 3 - 7 Ery, vereinzelt Leuko, Ca-Oxalate, Plattenepi. |
| 8 | 5 - 10 Leuko, ganz vereinzelt Ery |
| 9 | vereinzelt Leuko, Ca-Oxalate |
| 10 | ganz vereinzelt Leuko |
| 11 | ganz vereinzelt Ery, ganz vereinzelt Leuko |
| 12 | ganz vereinzelt Leuko, Schleim |
| 13 | 10 - 20 Leuko, Plattenepi., Schleim |
| 14 | vereinzelt Plattenepi., ganz vereinzelt Leuko |
| 15 | 5 - 10 Leuko, ganz vereinzelt Ery, Schleim |
| 16 | vereinzelt Leuko, Plattenepi., Schleim |
| 17 | vereinzelt Leuko, ganz vereinzelt Ery |
| 18 | vereinzelt Leuko, Schleim |
| 19 | ganz vereinzelt Leuko, Plattenepi., |
| 20 | vereinzelt Leuko, Schleim |
| 21 | 0 - 2 Leuko, Ca-Oxalate + |
| 22 | vereinzelt Leuko, Ca-Oxalate, Plattenepi. |
| 23 | 3 - 5 Leuko, Plattenepi.++, Bakt. ++, (Döderlein) |
| 24 | ganz vereinzelt Leuko, Schleim |
| 25 | 10 - 20 Leuko, vereinzelt Ca-Oxalate |
| 26 | vereinzelt Leuko |
| 27 | ganz vereinzelt Leuko |
| 28 | 2 - 5 Leuko, Plattenepi. |
| 29 | vereinzelt Leuko, Plattenepi., Schleim |
| 30 | 5 - 10 Leuko, vereinzelt Ery, Plattenepi., Schleim |

21. Urinsediment

Untersuchung III

Probanden-Nr.

1	vereinzelt Leuko, Schleim
2	vereinzelt Leuko, Schleim, Plattenepi.
3	vereinzelt Leuko, Schleim, ganz vereinzelt Ery
4	ganz vereinzelt Leuko
5	ganz vereinzelt Leuko, Schleim
6	vereinzelt Leuko
7	vereinzelt Leuko, vereinzelt Ery, runde Epi- thelien, Plattenepi.
8	5 - 10 Leuko, Schleim, Plattenepi.
9	vereinzelt Leuko
10	ganz vereinzelt Leuko, Plattenepi.
11	1 - 2 Leuko, Schleim
12	ganz vereinzelt Leuko
13	3 - 6 Leuko, vereinzelt Plattenepi.
14	ganz vereinzelt Leuko, Plattenepi.
15	vereinzelt Leuko
16	ganz vereinzelt Leuko, Plattenepi.
17	vereinzelt Leuko, Schleim
18	vereinzelt Leuko, ganz vereinzelt Ery
19	vereinzelt Leuko
20	1 - 2 Leuko, Schleim
21	1 - 2 Leuko, ganz vereinzelt Ery, runde Epi- thelien, Plattenepi.
22	1 - 2 Leuko, Plattenepi., Schleim
23	vereinzelt Leuko, Ca-Oxalate, Schleim, Platten- epi., Döderlein ++
24	ganz vereinzelt Leuko, Plattenepi.,
25	10 - 20 Leuko, amorphe Urate
26	1 - 3 Leuko, Plattenepi., Döderlein ++
27	ganz vereinzelt Leuko, Plattenepi.
28	2 - 5 Leuko, Plattenepi., runde Epithelien
29	ganz vereinzelt Leuko, Plattenepi.,
30	2 - 5 Leuko, vereinzelt Ery, Plattenepi.

21. Urinsediment

Untersuchung IV

Probanden-Nr.

- | | |
|----|--|
| 1 | ganz vereinzelt Leuko |
| 2 | vereinzelt Leuko, Schleim |
| 3 | 0 - 2 Ery, vereinzelt Leuko, Schleim |
| 4 | 2 - 4 Leuko, Schleim |
| 5 | vereinzelt Leuko, Schleim |
| 6 | vereinzelt Leuko, Schleim |
| 7 | 1 - 3 Ery, vereinzelt Leuko |
| 8 | 3 - 5 Leuko, Plattenepi. + |
| 9 | vereinzelt Leuko |
| 10 | vereinzelt Leuko, Schleim |
| 11 | ganz vereinzelt Leuko |
| 12 | ganz vereinzelt Leuko |
| 13 | vereinzelt Leuko |
| 14 | vereinzelt Leuko, Plattenepi. |
| 15 | vereinzelt Leuko, Plattenepi., Schleim |
| 16 | ganz vereinzelt Leuko, Ca-Oxalate |
| 17 | vereinzelt Leuko, Schleim |
| 18 | vereinzelt Leuko, Schleim, Plattenepi. |
| 19 | vereinzelt Leuko, ganz vereinzelt Ery, Plattenepi. |
| 20 | 10 - 20 Leuko., Plattenepi., Schleim |
| 21 | 1 - 2 Leuko |
| 22 | vereinzelt Leuko, Schleim |
| 23 | 3 - 5 Leuko, Plattenepi. ++ |
| 24 | ganz vereinzelt Leuko, Schleim |
| 25 | 3 - 5 Leuko, Plattenepi. +, Schleim |
| 26 | 2 - 3 Leuko, amorphe Urate, |
| 27 | vereinzelt Leuko, Ca-Oxalate |
| 28 | 5 - 10 Leuko, Plattenepi., Schleim |
| 29 | ganz vereinzelt Leuko, Ca-Oxalate |
| 30 | 3 - 6 Leuko, vereinzelt Ery, Plattenepi. |

22.

Begleitsymptome

Medikation: Plazebo

Kausali-	Tolerier-
tät	bar
nein = 1	nein = 1
fragl. = 2	ja = 2
sicher = 3	Abbruch = 3

Prob.	Ge-	Aufgetreten	Symptomangabe
Nr.	schlecht	von bis	lt. Protokoll

1	m	FA	Ca. 3 Std. nach Einnahme der 1. Tabl. <u>Müdigkeit</u> , sonst nicht mehr. Dauer 1 Std.	FA	FA
4	m	1.-8. Tag 8. Tag bis Versuchs- ende	<u>Trockenheit</u> der Schleimhäute (nachts) Starke <u>Müdigkeit</u> am Morgen beim Aufstehen (6 Uhr). Evtl. auf Nachtleben zurückzuführen.	2 2	2 2
5	m	FA	Starke <u>Müdigkeit</u> , <u>Konzentrationsschwäche</u> , <u>Gewichtszunahme</u> (2 kg) starkes <u>Hungergefühl</u>	3 FA	2 2
7	m	1.-4. Woche ab 3. Wo.	Gewaltiges (Fr) <u>eBge- fühl</u> Etwas <u>Müdigkeit</u> ab 6 Uhr nachmittags; Tabl. Einnahme: 13 Uhr	3 2	2 2
10	m	5.-7. Tag mehrmals 19.-21. Tg.	Jucken der Unterarme mit Bläschenbildung (Allergie) Schlaflosigkeit Gastritis	2 2 2	2 2 2
17	m	1.-2. Wo. 3.-4. Wo.	Permanente Konzentrationsschwäche, Gleichgültigkeit <u>Müdigkeit</u> trat etwa 1 Std. nach Einnahme der Kapsel ein und verging nach 2-3 Std.	2 3	2 2
21	m		Keine Nebenwirkungen		
22	m		Keine Nebenwirkungen		

Fortsetzung S. 76 der Begleitsymptome

Medikation: Plazebo

Prob. Nr.	Ge- schlecht	Aufgetreten von bis	Symptomenangabe lt. Protokoll	Kausali- tät	Tolerier- bar
				nein = 1 fragl. = 2 sicher = 3	nein = 1 ja = 2 Abbruch = 3
26	w	1.-8. Tag	3 Std. nach Einnahme starkes Durstgefühl und leichte Müdig- keit für ca. 2 Std. Danach keine Neben- wirkung.	2	2
23	w		Keine Nebenwirkungen		

23. Begleitsymptome Medikation 5 mg/die

Prob. Nr.	Gew. schlecht	Aufgetreten von bis	Symptomangabe lt. Protokoll	Kausalität	Tolerierbarkeit
				nein = 1 fragl. = 2 sicher = 3	nein = 1 ja = 2 Abbruch = 3
2	m	1.-3. Tag 20-22. Tag	Kopfw. Depression Kopfw. Depression Bauchw.	1 1	2 2
3	m	am 2. Tag am 4. Tag	Nasenbluten Nasenbluten Gelegentlich <u>Augenflimmern</u> , meist 1 Std. nach Kapseleinnahme. Dauer ca. 1 St.	2 2 2	2 2 2
8	m	2.-8. Tag	Bleierne Müdigkeit, Konzentrationsnachlaß. Eintritt der Müdigkeit ca. 4 Std. nach Einnahme, danach ca. 5 Std. müde. In der 2.-4. Wo. keine Nebenw.	3	2
11	m	1. Tag	Schwindel, ca. 3 Std. nach Einnahme Dauer 2-3 Std.	2	2
15	m	1.-8. Tag 15.-22 Tg. 4. Woche	3x Gliederschwere ab ca. 17 Uhr Schlafheit am Spätmittag und abend, unruhiger Schlaf. Übermäßiges Hungergefühl. Starke Beeinträcht. d. Konzentrationsfähigk.; vorher nie gekannte Übelkeit bei starker körperlicher Anstrengung (Circle Training) sehr hoher Puls bei körperl. Anstr. 3 x Gliederschwere und Schlafheit ab ca. 17 U. Übermäßiges Hungergef.	2 1 2 1 1 1 1 1	2 2 2 2 2 2 2 2
24	m	2.-4. Tag 8. Tag	Abends stark müde, sehr tiefer Schlaf. Keine Leistung im Training; Training nach 1/3 abgebrochen.	3 2	1 2

Fortsetzung S. 78 der Begleitsymptome Medikation: 5 mg/die

Prob. Nr.	Ge- schlecht	Aufgetreten von bis	Symptomangabe lt. Protokoll	Kausalität	Tolerierbar
				nein = 1 fragl. = 2 sicher = 3	nein = 1 ja = 2 Abbruch = 3
25	m	.5. Tag bis VE 3. Tag bis VE	Konstant gute Laune Guter Appetit	FA 2	2 2
27	m	9.-10 Tag 12.-VE	Konzentrations- schwäche, Kopf- schmerzen Herabgesetzte Alkoholverträglichkeit	2 3	2 2
29	m		Keine Nebenwirkungen		
30	m	1.u.2.Wo.	Müdigkeiterscheinungen auch am Vormittag.	2	?

24. Begleitsymptome

Medikation: 10 mg/die

Prob.-Nr.	Ge- schlecht	Aufgetreten von bis	Symptomangabe lt. Protokoll	Kausalität nein = 1 fragl. = 2 sicher = 3	Tolerier- bar nein = 1 ja = 2 Abbruch = 3
6	m	1. Woche	<u>Extreme Müdigkeit</u> 5 Stunden nach Ein- nahme starkes <u>Hunger-</u> gefühl	3	1
		2. u. 3. Wo.	Oben erwähnte Neben- wirkungen gehen kon- tinuierlich zurück.	2	2
		4. Woche	Keine Nebenwirkungen		
9	m		Keine Nebenwirkungen		
12	m	1.-4. Woche	<u>Müdigkeit</u> 6 Stunden nach Einnahme Andauernder starker <u>Appetit</u>	3	1
		3.-4. Woche	Unverträglichkeit v. Alkohol	3 3	2 1
		4. Woche	Nervosität, Unruhe, Un- konzentriertheit über den ganzen Tag	3	1
		am 26. Tag	<u>Prüfungsabbruch</u> wegen Nervosität und Unruhe		
13	m	1.-3. Tag	Starke <u>Müdigkeit</u> ca. 6 Stunden nach Medi- kation	3	1
			Leichte bis mittlere Kopfschmerzen, Beein- trächtigung des Orien- tierungssinnes und der Erinnerungsfähigkeit	3	2
		4.-7. Tag	Abschwächung der Er- scheinungen	3	2
		8.-14. Tag	Austrocknen der Schleim- häute über Nacht. Bitterer trockener Ge- schmack.	3 2	? 2
		am 11. Tag	Tablette und Kaffee = starke Blähungen	2	1

Fortsetzung S. 80 der Begleitsymptome Medikation 10 mg/die

Prob. Nr.	Ge-schlecht	Aufgetreten von bis	Symptomangabe lt. Protokoll	Kausalität nein = 1 fragl. = 2 sicher = 3	Tolèrierbar nein = 1 ja = 2 Abbruch = 3
14	m	am 1.Tag 3.Tag bis VE 8.Tag -VE 19.Tag-VE	Starke Müdigkeit 1 1/2 Std. nach Einnahme bis abends Gesteigerter Arbeits- antrieb Vermehrter Appetit Magenschmerzen	3 2 3 FA	1 2 2 FA
16	m	1.-2.Woche 3.-4.Woche	Nachmittags leichte Ermüdung Permanente Müdigkeit Konzentrationsverl. Kreislaufbeschwerden Starker Hunger mit Ge- wichtszunahme verbund. Herzbeschwerden nach Körpertraining.	3 3 3	2 FA 1
19	m	etwa 10 Tage 3.-4.Woche 3.-16.Tag	Müdigkeit 1-4 Std.nach Einnahme 1-5 Stunden später; er- höhte Aggressionen, je- doch nur teilweise Nierenschmerzen während des ganzen Tages	3 3 ?	2 2 FA
18	m	1.-3. Tag 3.-4.Woche	<u>Müdigkeiterscheinungen</u> 2 Std. nach Einnahme Tabletten und Alkohol starke Müdigkeit In den letzten Wochen leichte Zeichen von <u>Apathie</u> und Unlustge- <u>fühlen</u>	3 3 2	2 1 2
20	m	während der gesamten Versuchs- dauer	Schlafbedürfnis; Konzen- trationsschwierigkeiten Wirkungseintritt nach 1/2 -1 Std..Wirkungsdauer 4- 5 Std. Kribbeln in den Händen läßt gegen Ver- suchsende nach	3 2	FA FA
28	m	3.-5.Tag 1.Woche 4.Woche	Sehstörungen (verschwom- mene Bilder usw.) Müdigkeit besonders mit Alkohol Hungergefühl	2 3 2	1 1 2

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof.Dr.A. Doenicke für die Überlassung des Themas, für seine allzeit freundliche und wohlwollende Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit recht herzlich danken.

Lebenslauf

1937 wurde ich als Sohn des Verwaltungsdirektors Georg Büttner und seiner Ehefrau Luise, geb. Bien, in Nürnberg geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Pegnitz (Ofr.). Nach meiner Gymnasialzeit in Bayreuth und München bestand ich 1958 in München das Abitur.

Anschließend nahm ich ab dem Wintersemester 58/59 das Studium der Medizin in München auf, wo ich auch 1965 das medizinische Staatsexamen bestand.

Ich verbrachte meine über 2-jährige Medizinalassistentenzeit in den Städtischen Krankenhäusern München-Schwabing und München r.d.Isar, wo ich neben Chirurgie, Innere Medizin und Gynäkologie auch in den Abteilungen für Toxikologie, Urologie und Pathologie tätig war.

Ab März 1968 hatte ich eine Assistentenstelle an der Privatklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Dr. Roth, in München-Sendling, inne.

1973 wechselte ich in die Frauenklinik und Mütterheim vom Roten Kreuz in München, um meine Weiterbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe abzuschließen.

Die Approbation besitze ich seit 1972.

Seit 1971 bin ich mit der Diplomchemikerin Monika Büttner, geb. Baumeister, verheiratet.

